

表 題 免疫グロブリン製剤投与が敗血症患者の予後に与える影響に関する研究

論文の区分 論文博士

著 者 名 飯塚 悠祐

所 属 自治医科大学附属さいたま医療センター 総合医学第二麻酔科
2020年4月15日申請の論文

紹介教員 地域医療学系 専攻 外科系 総合医学 専攻科
教授 讃井 将満

目次

【はじめに】	P 3 ~ 6
【対象と方法】	P 7 ~ 9
【解析に用いた統計学的手法】	P 1 0 ~ 1 3
【結果】	P 1 4 ~ 2 5
【考察】	P 2 6 ~ 3 5
【結語】	P 3 6
【参考文献】	P 3 7 ~ 4 2

【はじめに】

敗血症は、未だに死亡率の高い疾患であり、治療は感染源のコントロール、適切な抗菌薬治療、支持療法が中心である¹⁾。その一方で、救命率の向上のため、様々な補助療法が探索されてきた。免疫グロブリン製剤の経静脈投与 (intravenous immunoglobulin: IVIg) は、敗血症の一般的な治療に加え、患者の予後改善に効果があると考えられる治療薬の一つである。敗血症で考慮される免疫グロブリン製剤には、免疫グロブリン G が主成分である IVIg 製剤と、免疫グロブリン M を豊富に含む IgM-enriched IVIg が存在するが、本邦では、免疫グロブリン G を主成分とする IVIg (以下 IVIgG と略す) のみ使用可能である。

本邦における IVIgG の敗血症患者に対する効果を検証した大規模な研究は、2000 年に正岡らにより実施された²⁾。これは、当時の厚生省 (現在の厚生労働省) による、重症感染症に対する IVIgG の効果が前向きな群間比較試験により明確に検証されていないという指摘を受けて実施されたものであり、多施設共同非盲検ランダム化試験である。正岡らは、主に造血器疾患患者において、抗菌薬の 3 日間の投与後も症状の改善を認めない患者に対し、抗菌薬単独群と、抗菌薬に加え IVIgG を投与する群 (1 日 5 g 計 3 日間) に割付け、7 日後におけ

る解熱率及び臨床症状の消失率を比較した。IVIgG 群は、解熱率および臨床症状消失率において有意に優れ、この結果をもって IVIgG は敗血症に効果があると結論づけた。この研究は症例数が 682 人と比較的大規模な研究であるが、フォローアップが 7 日間で終了しており、患者の死亡率等、重要な転帰に与える影響については不明であった。また、使用された IVIgG の投与量（1 日 5 g 計 3 日間）は、海外の研究と比較すると、低用量であった。その後本邦で、実施された IVIgG の有効性を示した研究としては、2007 年に日本集中治療医学会で行った第 1 回 Sepsis Registry 調査の解析があげられる。この調査では敗血症患者 246 人を、免疫グロブリン投与の有無により 2 群に分類し、傾向スコアを用いて背景を調整した各群 70 例より IVIgG の効果を検証した（傾向スコアの算出には年齢、性別、APACHE II スコア、SOFA スコア、血中乳酸値、抗菌薬投与前の血液培養の有無、ICU 入室前 1 時間以内の抗菌薬投与の有無の計 7 因子を使用。）。その結果、IVIgG 群で有意に 28 日死亡率、ICU 死亡率、院内死亡率の有意な改善がみられた³⁾。この研究は、症例数も少なく、後ろ向き研究という性質上、質が高い研究とは言えないが、その後の本邦の IVIgG 使用方針に影響を与えたことは想像に難くない（2012 年の日本集中治療医学会による敗血症ガイドライン⁴⁾）

においては、本研究の結果をもって、IVIgG の投与を弱く推奨している。)。その後、本邦において、現在に至るまで死亡等の重要な転帰について大規模な質の高い研究がないまま、1日5g計15gのIVIgGが敗血症に使用されてきた。

海外においてもIVIgと敗血症に関する研究は行われてきたが、その有効性は未だ確立されていない。敗血症治療の国際的なガイドライン（2016年）⁵⁾において、IVIgの使用について「敗血症あるいは敗血症ショック患者への静脈内投与は提案されない（弱い推奨、低いエビデンスレベル）」と記載された。その一方で最新の日本版敗血症ガイドライン（2016年）⁶⁾では、先述の正岡らの研究や第1回sepsis registry調査の結果も踏まえ、IVIgGについては、ガイドライン作成委員会の中で推奨派と非推奨派に意見が分かれ、明確な推奨を提示できなかった。このように、IVIgGが敗血症患者に与える影響について、本邦においては評価が一定しないことから、再検証が急務であると考えられる。IVIgGは、高価な血液製剤であり、投与に際しては、アナフィラキシー等の副作用もあるため、もしもIVIgGの有効性が乏しいのであれば、医療費および患者の安全性の面からも、その使用について再考する必要があると考えられる。

本研究の目的は、本邦における敗血症患者の大規模コホート研究のデータを

用いて、IVIgG の使用が敗血症患者の死亡率等の重要な転帰を改善させるか否か
検証することにより、敗血症患者に対する IVIgG の推奨度検討に足る新たな知
見を生み出すことである。

【対象と方法】

本研究は、「敗血症性 DIC (Disseminated Intravascular Coagulation : 播種性血管内凝固症候群) に対する治療効果に関する多施設共同後ろ向き観察研究 (Japan Septic Disseminated Intravascular Coagulation study) (UMIN 試験 ID : UMIN000012543)」(以下 JSEPTIC DIC 研究と略す。)⁷⁾のデータベースを使用し、IVIgG が敗血症患者 (敗血症ショック患者を含む) の予後 (ICU 死亡率、院内死亡率) に与える影響を検証した。JSEPTIC DIC 研究は、本邦の 40 施設、計 42 の集中治療室 (以下 ICU と略す。) が参加した、敗血症の大規模コホート研究である。本研究は、ヘルシンキ宣言に則り、各施設で倫理委員会の承認を得て実施された。後ろ向き観察研究のため、データを収集するにあたり、インフォームド・コンセントは不要と判断された。JSEPTIC DIC 研究では、各施設で 2011 年 1 月から 2013 年 12 月までの 3 年間に於いて敗血症の診断で ICU に入室した患者のデータを調査した。収集に際しては、16 歳未満の患者および、集中治療室入室後に敗血症を発症した患者は除いた (敗血症の定義は、2003 年に発表された敗血症の国際定義を使用した。⁸⁾)。データ収集項目は、ICU の施設情報 (ベッド数、集中治療医の関与の程度、播種性血管内凝固症候群 (以下 DIC と略す)

治療の程度)、患者情報(年齢、性別、体重、ICU入室経路、Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IIスコア、併存する慢性疾患、ICU入室前の凝固異常の有無、主要感染部位、血液培養陽性の有無、起因菌の種類 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)スコア(入室1、3、7日目の値)、 Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)スコア(入室1、3、7日目の値)、採血結果(白血球数、ヘモグロビン値、血小板数、PT-INR、フィブリノーゲン、FDP、D-dimer、ATⅢ:左記は全て入室1~7日までの毎日の値)、血中乳酸値(入室1、3、7日目の値)、入室7日目までに実施した補助療法の有無(IVIgG、DIC治療薬、抗凝固薬、低用量ステロイド、腎代替療法、サイトカイン除去目的で行う腎代替療法、エンドトキシン吸着療法(以下PMXと略す)、血漿交換、ECMO(extracorporeal membrane oxygenation)、IABP(Intra-aortic balloon pumping)・輸血量・出血性合併症の有無・感染に対する手術/ドレナージの有無、ICU死亡、院内死亡、ICU入室後28日間における人工呼吸期間・昇圧薬使用期間・腎代替療法使用期間、在ICU日数、在院日数であった。なお、SOFAスコアに関しては、各臓器のスコア表に反映されていない治療方法、薬剤については以下のように点数づけた。(veno-venous ECMOを使用している場合は、

「肺」のスコアは4点、またバズプレッシンもしくは補助循環（veno-arterial ECMO, IABP）を使用している場合は「心血管」スコアは4点、腎代替療法を使用している場合は、「腎」スコアは3点以上を選択した。）

【解析に用いた統計学的手法】

得られたデータは、中央値もしくは、平均値で示した。IVIgG が、主要評価項目である ICU 死亡率、院内死亡率に与える影響を推定するにあたり、ロジスティック回帰分析および、傾向スコアを使用し、1 : 1 の最近傍マッチング (nearest neighbor matching) を実施し、IVIgG 群と非 IVIgG 群を比較した。

傾向スコアマッチングに際し、閾値は傾向スコアの標準偏差の 20% に設定した。

傾向スコアを算出するにあたっては、従属変数を IVIgG の有無とし、独立変数に ICU の施設情報、年齢、性別、体重、ICU 入室経路、併存する慢性疾患、ICU 入室前の凝固異常の有無、主要感染部位、血液培養陽性の有無、起因菌の種類、感染に対する手術/ドレナージの有無、入室 1 日目の APACHE II スコア・SOFA スコア・SIRS スコア・採血結果（白血球数、ヘモグロビン値、血小板数）を投入し、ロジスティック回帰分析を実施した。他の採血結果（PT-INR、フィブリノーゲン、FDP、D-dimer、ATⅢ、血中乳酸値）は欠損値が 10% 以上であったため傾向スコア算出に使用しなかった。また、その他の補助療法の有無については、入室後 1 週間以内の実施の有無のみのデータであり、実施したタイミングが不明なため、傾向スコア算出に使用しなかった。傾向スコアマッチングによる両

群の背景の調整の評価には、各独立変数の標準化差（standardized difference）を用い、標準化差が 10%を超えている場合は、群間の調整が不十分と評価した。傾向スコアでマッチした群間において、ICU 死亡率、院内死亡率を比較した。また、上記の解析では、他の補助療法の影響を調整できていない。

他の補助療法の影響を調整するにあたっては、患者が治療された病院という治療および予後の傾向が似通った群に各々属していることに留意する必要がある。

ある病院で治療された患者群は予後が良く、一方他の病院で治療された患者群は予後が悪いということがあり得る。病院間で治療成績が異なる場合、治療成績のよい病院で IVIgG を使用した患者と、治療成績が悪い病院で IVIgG を使用しなかった患者の転帰の差は、IVIgG の予後改善効果が関与しているのか、病院ごとの治療成績の差異が関与しているのか、よく検討して解析する必要がある。

同じ病院で治療された患者は、同じような転帰を有する傾向にあり、互いに独立しているとは言えず（相関関係がある。）、本データベースは、各患者の治療プロファイルに加え、病院という階層を持つ、2 層構造となっているといえる。

他の補助療法の影響を調整するにあたっては、このように病院間の治療成績の差異を考慮する必要がある、2 層構造を有するデータベースの解析には一般化推

定方程式 (generalized estimating equations) が適している。そこでマッチされた群間において、他の補助療法 (DIC 治療薬、抗凝固薬、低用量ステロイド、腎代替療法、サイトカイン除去目的で行う腎代替療法、PMX、血漿交換、ECMO、IABP、輸血量) の影響及び病院間の治療成績の差の影響を調整し、IVIgG の予後に与える影響を検討するため一般化推定方程式による回帰分析を使用した。

さらには、本データベースには、IVIgG においても入室 1 週間以内の実施の有無のみのデータを収集したのみであり、実施したタイミングは不明である。そのため、患者によっては、入室 2 日以降の重症度が IVIgG 実施の有無と関連している可能性がある。入室 1 週間以内の重症度を調整するため、病院内クラスタリング、その他の補助療法 (IVIgG、DIC 治療薬、抗凝固薬、低用量ステロイド、腎代替療法、サイトカイン除去目的で行う腎代替療法、PMX、血漿交換、ECMO、IABP、輸血量) に加え、入室 3 日目及び 7 日目の SOFA スコアの値を用いて、一般化推定方程式による回帰分析を追加で実施した。

生存曲線の算出には、 Kaplan-Meier 法を用い、コックス回帰モデルを用いて両群を比較した。単変量解析においては、連続変数に関しては、マン・ホイットニーの U 検定を、名義変数に関しては、カイ二乗検定もしくはフィッ

ヤーの正確確率検定を使用した。

IVIgG と、より重篤な患者へ投与した場合の影響、及び免疫不全患者への影響を検討するため、APACHE II スコアの第3四分位以上の重症患者（APACHE II スコア 29 以上）及び免疫不全患者については、ブレスロー・デイ検定を用いて、その交互作用を検討した。P 値は 0.05 を統計学的に有意とし、SPSS ver22 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) を用いて計算した。

【結果】

本データベースに登録されている 3195 人のうち、ICU 入室 1 日目のデータの欠損がない 3118 人を研究に組み入れ、IVIgG に係る傾向スコアを計算した。

表 1 は、傾向スコアマッチングの前後の、ICU の施設情報及び患者背景を示した。IVIgG は 960 人（全体の 30.8%）に投与されていた。ICU の施設情報においては、より大きなベッド数を有する ICU、集中治療医が中等度関与する ICU（集中治療医が、全ての ICU 入室患者ではないが、重症度の高い患者に対しては、治療方針に介入する方針で運営されている ICU）、DIC に対して積極的に治療介入を行う ICU において、より IVIgG の投与が多かった。また患者背景としては、より若年で、より重症な患者（APACHE II スコア、SOFA スコアが高い）、血小板数がより少ない患者において IVIgG の投与が多かった。また免疫不全患者、腹腔内感染症患者、グラム陽性球菌が起因菌である患者、感染に対する手術/ドレナージが実施された患者で IVIgG がより投与されていた。傾向スコアマッチングした後は、653 のペアを得ることができ、その背景は良く調整された（表 1）。

表 1 傾向スコアマッチングの前後の、ICU の施設情報及び患者背景

	Before Propensity Score Matching			After Propensity Score Matching		
	IVIgG(+)	IVIgG(-)	SD (%)	IVIgG(+)	IVIgG(-)	SD (%)
n (%)	960 (30.8)	2158 (69.2)		653	653	
ICU characteristic						
ICU beds volume	12 (10-19)	12 (8-19)	13.3	10 (8-16)	12 (8-18)	9.8
ICU type						
ER ICU	464 (48.3)	1077 (49.9)	3.2	308 (47.2)	308 (47.2)	0.0
General ICU	496 (51.7)	1081 (50.1)	3.2	345 (52.8)	345 (52.8)	0.0
Intensity of intensivists						
Closed ICU model	453 (47.2)	1102 (51.1)	7.8	329 (50.4)	326 (49.9)	1.0
Open ICU model	326 (34.0)	752 (34.8)	1.7	198 (30.3)	208 (31.9)	3.4
Intensivist Co-management model	181 (18.9)	304 (14.1)	12.9	126 (19.3)	119 (18.2)	2.8
Preference to DIC therapy (%)						
Actively (radical)	763 (79.5)	1031 (47.8)	69.8	468 (71.7)	461 (70.6)	2.4
Not actively (conservative)	23 (4.4)	505 (23.4)	57.1	23 (3.5)	24 (3.7)	1.1
Neither (treat DIC occasionally)	174 (18.1)	622 (28.8)	25.5	162 (24.8)	168 (25.7)	2.1
Patient characteristics						
Age (y)	70 (61-79)	73 (63-81)	16.5	72 (62-80)	72 (62-80)	1.6
Gender (male) (%)	563 (58.6)	1307 (60.6)	4.1	395 (60.5)	394 (60.3)	0.4
Weight (kg)	55.9 (47.2-65.0)	54.0 (46.2-64.0)	5.8	55.7 (47.0-65.0)	54.0 (46.0-63.4)	7.2
Prior location (%)						
Outpatient (ER)	354 (36.9)	1049 (48.6)	23.8	272 (41.7)	287 (44.0)	4.6
Inhospital (general ward)	329 (34.3)	588 (27.2)	15.4	189 (28.9)	184 (28.2)	4.6
Transferred from other hospital	277 (28.9)	521 (24.1)	10.9	192 (29.4)	182 (27.9)	3.3
SIRS score day1	3 (2-4)	3 (2-4)	4.4	3 (2-4)	3 (2-4)	1.1
APACHE II	24 (17-30)	22 (16-28)	18.3	23 (17-30)	23 (17-29)	5.4
SOFA score day1						
Respiratory	2 (1-3)	2 (1-3)	11.6	2 (1-3)	2 (1-3)	3.3
Hematologic	1 (0-2)	1 (0-2)	24.4	1 (0-2)	1 (0-2)	0.8
Hepatic	0 (0-1)	0 (0-1)	12.1	0 (0-1)	0 (0-1)	0.0
Cardiovascular	3 (2-4)	3 (1-4)	29.6	3 (1-4)	3 (1-4)	5.8
Neurologic	1 (0-3)	1 (0-3)	9.9	1 (0-3)	1 (0-3)	4.9

Renal	2 (0-3)	1 (0-3)	15.1	2 (0-3)	2 (0-3)	7.6
Laboratory data day1						
White blood cell count (10 ⁹ /l)	10.6 (3.3-17.9)	11.5 (5.5-17.7)	1.8	11.8 (3.8-18.8)	11.4 (5.1-17.7)	2.3
Hemoglobin (g/dl)	10.5 (8.9-12.2)	10.7 (9.0-12.6)	6.7	10.6 (9.0-12.3)	10.6 (9.1-12.6)	0.8
Platelet count (10 ⁹ /l)	107 (54-172)	130 (72-203)	21.1	118 (64-188)	125 (66-194)	1.6
Comorbidity						
Liver	52 (5.4)	75 (3.5)	9.2	25 (3.8)	34 (5.2)	6.8
Respiratory	38 (4.0)	82 (3.8)	1.0	29 (4.4)	29 (4.4)	0.0
Cardiovascular	65 (6.8)	113 (5.2)	6.7	40 (6.1)	45 (6.9)	3.2
Renal	82 (8.5)	173 (8.0)	1.8	50 (7.7)	57 (8.7)	3.6
Immunocompromised	174 (18.1)	310 (14.4)	10.0	107 (16.4)	99 (15.2)	3.3
Preexisting coagulopathy (%)						
Cirrhosis/liver failure	45 (4.7)	75 (3.5)	6.1	24 (3.7)	28 (4.3)	3.1
Chemotherapy	48 (5.0)	94 (4.4)	2.8	31 (4.7)	35 (5.4)	3.2
Hematologic malignancy	40 (4.2)	58 (2.7)	8.2	16 (2.5)	24 (3.7)	6.9
Medication of warfarin	31 (3.2)	120 (5.6)	11.7	29 (4.4)	26 (4.0)	2.0
Others	19 (2.0)	36 (1.7)	2.2	16 (2.5)	14 (2.1)	2.7
Infection site (%)						
Abdomen	346 (36.0)	674 (31.2)	10.2	234 (35.8)	222 (34.0)	3.8
Lung	226 (23.5)	571 (26.5)	6.9	159 (24.3)	162 (24.8)	1.2
Urinary tract	133 (13.9)	361 (16.7)	7.8	98 (15.0)	102 (15.6)	1.7
Musculoskeletal	128 (13.3)	238 (11.0)	7.0	75 (11.5)	75 (11.5)	0.0
Infectious endocarditis	21 (2.2)	47 (2.0)	1.4	14 (2.1)	12 (1.2)	7.1
Others	14 (1.5)	44 (2.0)	3.8	13 (2.0)	16 (2.5)	3.4
Central nerve system	19 (2.0)	42 (1.9)	0.7	14 (2.1)	14 (2.1)	0.0
CRBSI	21 (2.2)	23 (1.1)	8.6	7 (1.1)	9 (1.4)	2.6
Unknown	52 (5.4)	162 (7.5)	8.5	39 (6.0)	41 (6.3)	1.3
Blood culture (%)						
Positive	438 (45.6)	931 (43.1)	5.0	286 (43.8)	282 (43.2)	1.2
Negative	464 (48.3)	1100 (51.0)	5.4	324 (49.6)	320 (49.0)	1.2
Not taken	58 (6.0)	127 (5.9)	0.4	43 (6.6)	51 (7.8)	4.6
Microorganism (%)						

Gram-negative rod	379 (39.5)	753 (34.9)	9.5	254 (38.9)	240 (36.8)	4.3
Gram-positive-cocci	268 (27.9)	458 (21.2)	15.6	150 (23.0)	165 (25.3)	5.4
Combined	110 (11.5)	287 (13.3)	5.5	86 (13.2)	81 (12.4)	2.4
Others	13 (1.4)	45 (2.1)	5.3	10 (1.5)	9 (1.4)	0.8
Fungus	13 (1.4)	42 (1.9)	3.9	11 (1.7)	8 (1.2)	4.2
Virus	5 (0.5)	23 (1.1)	6.7	5 (0.8)	4 (0.6)	2.4
Unknown	172 (17.9)	550 (25.5)	18.5	137 (21.0)	146 (22.4)	3.4
Surgical intervention/drainage (%)	466 (48.5)	848 (39.3)	18.6	353 (54.1)	351 (53.8)	0.6

Values are shown as n(%) or median (interquartile) as appropriate.

Abbreviation: SD; standardized difference, ER; emergency room, DIC; disseminated intravascular coagulation, CRBSI; catheter related blood stream infection.

表 2 は、傾向スコア算出に使用しなかった、その他の補助療法について、その実施された割合を傾向スコアマッチング前後で示した。傾向スコアマッチング前は、IVIgG 群において、DIC 治療薬（アンチスロンビン、トロンボモジュリン、ヘパリノイド、プロテアーゼインヒビター）、低用量ステロイド、腎代替療法、サイトカイン除去目的で行う腎代替療法、PMX、血漿交換の実施（投与）が多く、より多量の輸血（赤血球、凍結新鮮血漿、血小板）が投与されていた。傾向スコアマッチング後は、上記のうち、ヘパリノイド投与及び血漿交換実施の割合が両群で有意差がなくなったが、その他は、IVIgG 群で実施（投与）割合が有意に多かった。

表 2 傾向スコアマッチングの前後の、その他の補助療法の実施割合

	Before Propensity Score Matching			After Propensity Score Matching		
	IVIgG (+)	IVIgG (-)	p value	IVIgG (+)	IVIgG (-)	p value
	960	2158		653	653	
Adjunctive treatments of sepsis (%)						
Anti-DIC therapy						
Antithrombin	530 (55.2)	439 (20.3)	<0.001	337 (51.6)	188 (28.8)	<0.001
Recombinant human soluble thrombomodulin	431 (50.7)	419 (19.4)	<0.001	270 (41.3)	170 (26.0)	<0.001
Heparinoid	66 (6.9)	93 (4.3)	0.002	44 (6.7)	35 (5.4)	0.296
Protease inhibitor	195 (20.3)	192 (8.9)	<0.001	129 (19.8)	92 (14.1)	0.006
Low dose steroid	364 (37.9)	399 (18.5)	<0.001	242 (37.1)	147 (22.5)	<0.001
Renal replacement therapy	377 (39.3)	501 (23.2)	<0.001	234 (35.8)	165 (25.3)	<0.001
Renal replacement therapy for non-renal indications	135 (14.1)	129 (6.0)	<0.001	88 (13.5)	63 (9.6)	0.031
Polymyxin B direct hemoperfusion	327 (34.1)	357 (16.5)	<0.001	207 (31.7)	142 (21.7)	<0.001
Plasma exchange	17 (1.8)	12 (0.6)	0.002	11 (1.7)	5 (0.8)	0.131
Veno-arterial ECMO	7 (0.7)	21 (1.0)	0.330	6 (0.9)	4 (0.6)	0.525
Veno-venous ECMO	14 (1.5)	26 (1.2)	0.335	7 (1.1)	5 (0.8)	0.562
Intra-aortic balloon pumping	5 (0.5)	8 (0.4)	0.369	3 (0.5)	0 (0.0)	0.083
Transfusion (Units)						
RBC	2 (0-6)	0 (0-4)	<0.001	2 (0-6)	0 (0-4)	<0.001
FFP	0 (0-10)	0 (0-0)	<0.001	0 (0-10)	0 (0-4)	<0.001
Platelet concentration	0 (0-20)	0 (0-0)	<0.001	0 (0-10)	0 (0-0)	0.002
Values are shown as n(%) or median (interquartile) as appropriate.						
Abbreviation: DIC; disseminated intravascular coagulation, ECMO; extracorporeal membrane oxygenation, RBC; red blood cell concentration, FFP; fresh frozen plasma						

表 3 は、傾向スコアマッチング前後での ICU 死亡率・院内死亡率、及び ICU 入室後 28 日間における人工呼吸期間・昇圧薬使用期間・腎代替療法使用期間、在 ICU 日数、ICU 入室から退院までの日数を示したものである。傾向スコアマッ

チング前は、ICU 死亡率は IVIgG 群で有意に高値(22.8% vs 17.4%, P 値<0.001)であり、また院内死亡率は IVIgG 群でより高値であったが、統計学的には有意でなかった(34.4% vs 31.0%, P 値=0.066)。傾向スコアマッチング後は、ICU 死亡率(21.0% vs 18.1%, P 値=0.185)、院内死亡率(32.9% vs 28.6%, P 値=0.093)と IVIgG 群でいずれも高値であったが、統計学的に有意差を認めなかった。

また、ICU 入室後 28 日間における人工呼吸期間・昇圧薬使用期間・腎代替療法使用期間、在 ICU 日数は、傾向スコアマッチング前・マッチング後ともに、IVIgG 群で長期間であったが、ICU 入室から退院までの日数に有意な差はなかった。

表 3 傾向スコアマッチング前後の、ICU 死亡率・院内死亡率、及び ICU 入室後 28 日間における人工呼吸期間・昇圧薬使用期間・腎代替療法使用期間、在 ICU 日数、ICU 入室から退院までの日数

	Before Propensity Score Matching			After Propensity Score Matching		
	IVIgG (+)	IVIgG (-)	p value	IVIgG (+)	IVIgG (-)	p value
	960	2158		653	653	
Mortality						

ICU mortality (%)	219 (22.8)	376 (17.4)	<0.001	137 (21.0)	118 (18.1)	0.185
In-hospital mortality (%)	330 (34.4)	670 (31.0)	0.066	215 (32.9)	187 (28.6)	0.093
Duration of major intervention uses up to 28days and length of stay (days)						
Duration of mechanical ventilation	5 (2-12)	3 (0-9)	<0.001	5 (2-12)	3 (0-9)	<0.001
Duration of vasoactive drugs	3 (2-7)	3 (0-5)	<0.001	3 (2-6.5)	3 (1-6)	0.004
Duration of renal replacement therapy	1 (0-5)	0 (0-2)	<0.001	0 (0-4)	0 (0-2)	<0.001
Length of stay in ICU	8 (4-15)	6 (3-13)	<0.001	8 (4-15)	7 (4-13)	0.012
Length of stay from ICU admission to discharge	28 (14-55)	27 (13-53)	0.310	28 (14-50)	27 (13-52.5)	0.743

Values are shown as n(%) or median (interquartile) as appropriate.

他の補助療法の影響と死亡率の関連を検証するため、一般推定化方程式 (generalized estimating equations) による回帰分析を用いて調整した結果を表4に示す。この調整モデルにおいても、IVIgGはICU死亡率の減少 (オッズ比 0.883, 95%信頼区間 0.655-1.192, P値=0.417)、及び院内死亡率の減少 (オッズ比 0.957, 95%信頼区間 0.724-1.265, P値=0.758) に関連しなかった。

表4 調整前後のICU死亡率・院内死亡率

	IVIgG (+)	IVIgG (-)	Odds ratio (95% CI)	p value
ICU mortality (%)				
Unadjusted	137/653 (21.0)	118/653 (18.1)	1.204 (0.915-1.584)	0.185
Adjusted			0.883 (0.655-1.192)	0.417
In-hospital mortality (%)				
Unadjusted	215/653 (32.9)	187/653 (28.6)	1.223 (0.967-1.548)	0.093
Adjusted			0.957 (0.724-1.265)	0.758

Abbreviation: CI; Confidence Interval

また、統計の解析方法で記述したように、IVIgG を実施したタイミングは不明であり、患者によっては、入室 2 日以降の重症度が IVIgG 実施の有無と関連している可能性がある。そこで、病院内クラスタリング、補助療法（IVIgG、DIC 治療薬、抗凝固薬、低用量ステロイド、腎代替療法、サイトカイン除去目的で行う腎代替療法、PMX、血漿交換、ECMO、IABP、輸血量）に加え、入室 3 日目及び 7 日目の SOFA スコアの値を用いて、一般化推定方程式による回帰分析を追加で実施し、入室 1 週間の重症度調整を試みた（入室 3 日目、7 日目の SOFA スコアが欠損している 181 人は解析から除外した。また、IABP は使用されている患者がごく少数であるため、実際には多変量解析に投入しなかった）。その追加解析結果を表 5 及び表 6 に示す。この追加解析においても IVIgG は ICU 死亡率及び院内死亡率の減少と関連がなかった。

表 5 追加解析における ICU 死亡に影響を与える因子

	Odds ratio (95% CI)	p value
Adjunctive treatment of sepsis		
Anti-DIC therapy		

Antithrombin	1.644 (0.871-3.102)	0.125
Recombinant human soluble thrombomodulin	0.779 (0.398-1.528)	0.468
Heparinoid	1.829 (0.842-3.971)	0.127
Protease inhibitor	0.725 (0.408-1.288)	0.273
IVIgG	0.815 (0.456-1.457)	0.49
Low dose steroid	1.341 (0.783-2.298)	0.285
Renal replacement therapy	1.819 (0.852-3.886)	0.122
Renal replacement therapy for non-renal indications	1.394 (0.636-3.053)	0.407
Polymyxin B direct hemoperfusion	0.820 (0.459-1.466)	0.503
Plasma exchange	1.261 (0.234-6.798)	0.787
Veno-arterial ECMO	1.588 (0.002-1577)	0.896
Veno-venous ECMO	0.954 (0.237-3.834)	0.947
Transfusion		
RBC	1.074 (1.030-1.119)	0.001
FFP	0.996 (0.985-1.008)	0.55
Platelet concentration	0.994 (0.986-1.003)	0.183
SOFA score day3		
Respiratory	1.027 (0.834-1.264)	0.803
Hematologic	0.776 (0.609-0.990)	0.041
Hepatic	0.730 (0.521-1.022)	0.067
Cardiovascular	0.901 (0.747-1.087)	0.278
Neurologic	1.049 (0.704-1.563)	0.816
Renal	0.954 (0.719-1.265)	0.743
SOFA score day7		
Respiratory	1.810 (1.493-2.196)	<0.001
Hematologic	1.498 (1.112-2.018)	0.008
Hepatic	1.397 (1.051-1.856)	0.021
Cardiovascular	1.198 (0.964-1.489)	0.103
Neurologic	1.378 (0.987-1.925)	0.06
Renal	1.358 (1.027-1.796)	0.032
181 patients were excluded from the analysis because SOFA score at day 3 or day7 were not recorded. Since the number of patients was small, intra-aortic balloon pumping was not included in		

the logistic regression model.

Abbreviation: DIC; disseminated intravascular coagulation, ECMO; extracorporeal membrane oxygenation, RBC; red blood cell concentration, FFP; fresh frozen plasma, CI; Confidence Interval

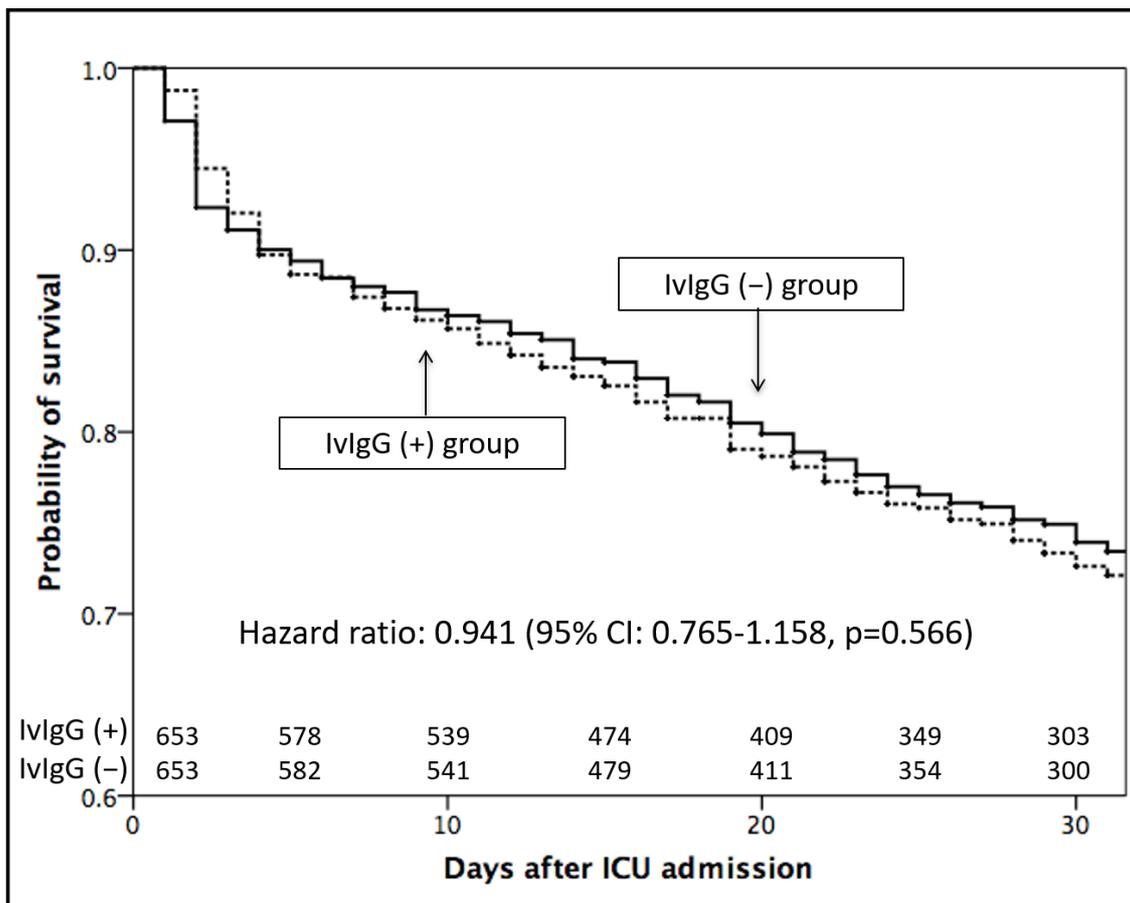
表 6 追加解析における院内死亡に影響を与える因子

	Odds ratio (95% CI)	p value
Adjunctive treatment of sepsis		
Anti-DIC therapy		
Antithrombin	1.135 (0.794-1.624)	0.487
Recombinant human soluble thrombomodulin	0.656 (0.421-1.023)	0.468
Heparinoid	0.898 (0.532-1.515)	0.687
Protease inhibitor	0.948 (0.615-1.462)	0.809
IVIgG	0.965 (0.668-1.394)	0.849
Low dose steroid	1.491 (1.030-2.157)	0.034
Renal replacement therapy	1.261 (0.753-2.111)	0.378
Renal replacement therapy for non-renal indications	0.733 (0.417-1.288)	0.28
Polymyxin B direct hemoperfusion	0.739 (0.539-1.014)	0.061
Plasma exchange	2.037 (0.366-11.34)	0.417
Veno-arterial ECMO	2.002 (0.053-75.96)	0.14
Veno-venous ECMO	0.505 (0.110-2.317)	0.38
Transfusion		
RBC	1.037 (1.003-1.072)	0.032
FFP	0.995 (0.985-1.006)	0.373
Platelet concentration	1.000 (0.988-1.012)	0.95
SOFA score day3		
Respiratory	0.966 (0.805-1.158)	0.706
Hematologic	0.864 (0.647-1.153)	0.321
Hepatic	0.827 (0.594-1.151)	0.26
Cardiovascular	0.892 (0.784-1.014)	0.08

Neurologic	1.102 (0.909-1.336)	0.321
Renal	1.013 (0.821-1.249)	0.906
SOFA score day7		
Respiratory	1.372 (1.154-1.631)	<0.001
Hematologic	1.573 (1.239-1.997)	<0.001
Hepatic	1.356 (1.044-1.762)	0.022
Cardiovascular	1.331 (1.152-1.538)	<0.001
Neurologic	1.358 (1.131-1.631)	0.001
Renal	1.236 (1.029-1.485)	0.023
<p>181 patients were excluded from the analysis because SOFA score at day 3 or day 7 were not recorded. Since the number of patients was small, intra-aortic balloon pumping was not included in the logistic regression model.</p> <p>Abbreviation: DIC; disseminated intravascular coagulation, ECMO; extracorporeal membrane oxygenation, RBC; red blood cell concentration, FFP; fresh frozen plasma, CI; Confidence Interval</p>		

Kaplan-Meier法で算出した生存曲線及びコックス回帰分析の結果を図1に示した。IVIgG群及び非IVIgG群の生存曲線に有意差はなかった（ハザード比0.941, 95%信頼区間0.765-1.158, P値=0.566）。

図1 IVIgG群及び非IVIgG群における生存曲線



また、患者重症度と IVIgG、ならびに免疫不全と IVIgG 間の相互作用を検証するため、APACHE II スコアの第 3 四分位以上の重症患者 (APACHE II スコア 29 以上)、及び免疫不全患者について解析を行った。患者重症度と IVIgG の間には、ICU 死亡率 (P 値=0.095) 及び院内死亡率 (P 値=0.218) に影響を与えるような交互作用は認めなかった。また免疫不全と IVIgG 間の交互作用においても、結果は同様であった (ICU 死亡率 : P 値=0.247 ; 院内死亡率 : P 値=0.378)。

【考察】

本研究は、IVIgG が敗血症及び敗血症性ショック患者の重要な転帰に与える影響について、詳細な臨床データを用いて検証した本邦初の大規模コホート研究である。傾向スコアマッチングを用いた解析の結果、IVIgG は ICU 死亡率及び院内死亡率の低下と関連していなかった。また、患者重症度と IVIgG 投与の間に、死亡率に影響するような相互作用は存在しなかった。同様に、免疫不全と IVIgG 投与の間に、死亡率に影響するような交互作用を認めなかった。

本研究以外に、国内における、IVIgG が敗血症の予後に与える影響を検討した研究として、田上ら (2015) による DPC (diagnosis procedure combination) データを使用した、人工呼吸を必要とする肺炎による敗血症ショック患者に対する IVIgG の影響を検討した研究が挙げられる⁹⁾。田上らは 8264 人のデータベースを解析した結果、IVIgG が死亡率投与に関連しなかったと結論づけた。また田上らは、同様に DPC データを用いて、人工呼吸を必要とする下部消化管穿孔による敗血症ショック患者 (症例数 4919 人) における IVIgG の影響も検討したが、IVIgG は死亡率減と関連していなかった¹⁰⁾。IVIgG が敗血症患者の予後に与える影響を検証する際には、IVIgG がより重症な患者に投与されることに留意す

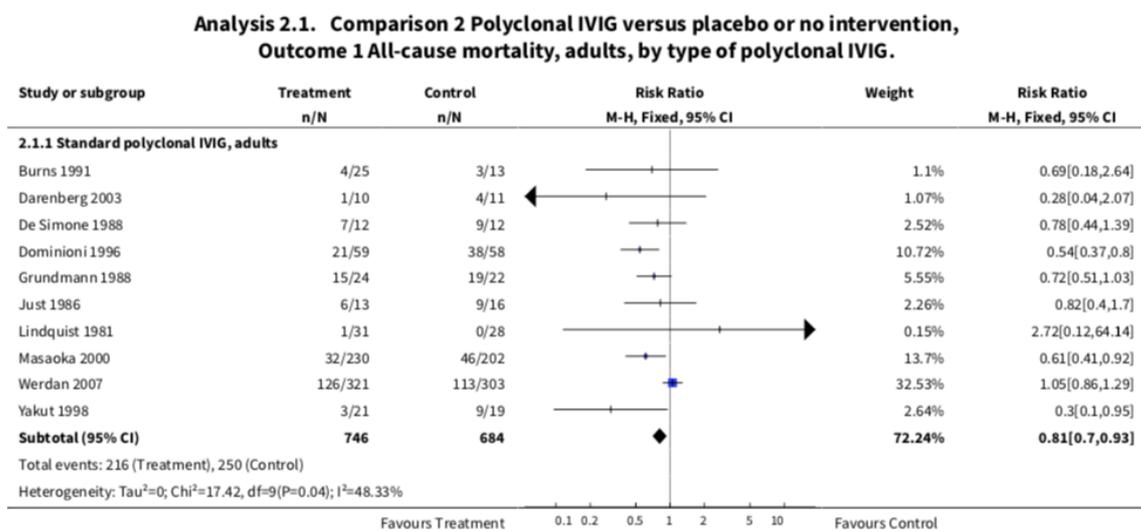
る必要がある。つまり、IVIgG 群と非 IVIgG 群との単純な死亡率比較では、IVIgG 群で、死亡率が高くなる可能性がある。そのため、IVIgG の予後改善効果を検証するには、IVIgG 群と非 IVIgG 群間で、患者の重症度を調整することが必須である。その調整には、重症度スコア等の客観的な指標が頻用される。田上らが解析に用いた DPC データには、重症であることを間接的に示唆する処置及び薬剤情報（腎代替療法や昇圧薬等）は存在するが、APACHE II スコアや SOFA スコア等、重症度そのものを反映する情報が欠け、背景調整が不完全である可能性が否定できない。本研究で利用したデータベースは、田上らが利用した DPC データと比較し、患者の重症度を調整するために必要な、重症度スコアを含めた多くの臨床重要データを有している。このような特徴を持つ大規模データベース（n=3195）を用い、患者背景を十分に調整の上、解析したことが本研究の大きな強みである。

田上らの研究に続き、本研究でも IVIgG の使用の論拠となるようなデータは得られず、敗血症治療の国際的なガイドライン（2016 年）⁵⁾ における否定的な推奨を裏付ける結果となった。その理由については、以下のような原因が考えられる。第一に、IVIg は理論上、敗血症の治療に有用であるが、生死に影響を

与えるだけの力がない可能性を指摘できる。IVIg は、貪食細胞による貪食作用の増強（オプソニン効果）、補体の活性化、炎症性サイトカインの抑制効果、細菌が産生する毒素の中和作用等を有し、複数の面から細菌感染に対し有用に働くと考えられ¹¹⁾¹²⁾、敗血症患者の予後改善効果が期待されてきた。しかし、敗血症患者に IVIg を使用し、その効果について検討した過去の大規模（症例数 500 人以上）ランダム化比較対照試験は、否定な結果であった。ドイツで 2007 年に発表された、Werdan らによる SBITS study (Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis) では¹³⁾、重症敗血症患者（653 人）を対象に、プラセボにと比べて IVIgG（計 0.9g/kg）が、28 日死亡率を改善するか検討されたが、28 日死亡率に差はなかった。正岡らの研究は²⁾、682 人の重症感染症患者を対象とするランダム化比較対照試験であったが、オープンラベルであり、脱落率が多い（26.1%）、intention-to-treat 解析がなされていない等、質の高い研究とは言い難い。また、主要評価項目は、症状の改善率（7 日後における解熱率及び臨床症状の消失率）であり、IVIgG が死亡率等、重要な転帰に与える影響は不明であった。コクラン共同計画は、IVIgG に加え、IgM-enrich IVIg の研究も含めメタ解析¹⁴⁾を実施した（IgM-enrich IVIg は、IVIgG 同様、敗血症治療に

有用であると期待されている)。このメタ解析によれば成人敗血症患者に投与された IVIG の 10 のランダム化試験（症例数計 1430 人）を統合すると、IVIG は死亡率低下に関連していた（リスク比 0.81, 95%信頼区間 0.70-0.93）（図 2 参照）。

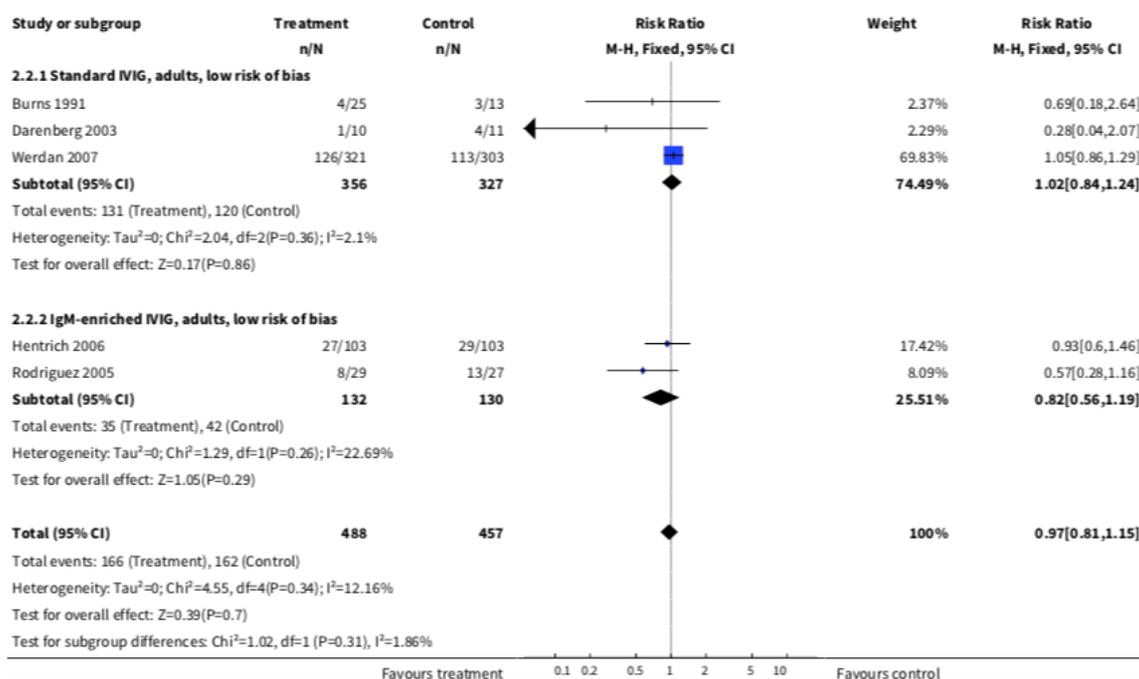
図 2 コクラン共同計画のメタ解析より抜粋（成人敗血症患者における IVIG の死亡率減少に与える効果）（※本解析においては、正岡らの研究での死亡数が記載されているが、これはコクランのシスマティックレビュー者が正岡に直接コンタクトし、得た数字とされている。）



しかしながら、IVIgGに関する3つの質の高い研究（低バイアス）のみ（症例数計683人）に絞ってメタ解析を行うと、IVIgGは死亡率に影響を与えなかった（リスク比1.02, 95%信頼区間0.84-1.24）。3つの質の高い研究のうち、SBITS studyを除く2つの研究はいずれも症例数が50以下の小規模な研究であり、メタ解析を実施したとしても十分なエビデンスが得られたとは言い難い。IgM-enriched IVIgについても質の高い研究に絞ると、同様に敗血症患者の死亡率減少効果を認めず（リスク比0.82, 95%信頼区間0.56-1.19）、両者を統合しても、IVIgが敗血症患者に死亡率を低下させる強いエビデンスは得られなかった（リスク比0.97, 95%信頼区間0.81-1.15）。本研究で得られた結果は、これらの研究結果と同じ系譜に属するものと考えられる。

図3 コクラン共同計画のメタ解析より抜粋（質の高いランダム化試験のみ統合。上段がIVIgG、中段がIgM-enriched IVIg、下段は両者を統合した結果を示す。）

**Analysis 2.2. Comparison 2 Polyclonal IVIG versus placebo or no intervention, Outcome 2
Sensitivity analysis, low risk of bias adult studies, by type of polyclonal IVIG, mortality all-cause.**



本研究で IVIgG とアウトカムに関連が認められなかった第2の理由として、IVIgG の投与量が不十分であった可能性を指摘できる。Turgeon らは、IVIgG の投与量、投与期間に注目しメタ解析を実施した。投与量が 1g/kg より多い、または2日間以上の投与期間で、IVIgG の死亡率低下効果が強いと結論づけた¹⁵⁾。本研究における IVIgG の投与量は約 15g と推定され、患者の体重の中央値は約 55kg 前後であることから、約 0.3g/kg が投与されているにすぎない。これは、ランダム化試験の中では最低量である。IVIgG による敗血症の死亡率改善の効果を得るには、投与量が少なすぎた可能性がある。

本研究には、多くの Limitation が存在する。第一に、本データベースにおいては、ICU 入室後 1 週間以内に IVIgG を投与したか否かの 2 択のデータのみしか収集しておらず、IVIgG の正確な投与タイミング、投与量、投与期間が不明であった。IVIgG 投与が、ICU 入室 2 日目以降の患者重症度に影響を与えた可能性がある。そこで、患者重症度を調整するため SOFA スコア 3 日目、7 日目を加えて追加解析を行ったが、結果に変化はなかった。また、IVIgG の投与量、投与期間に関する正確なデータは得られなかったが、IVIgG の投与量は保険適応上 5 g/日、計 3 日間とされており、本データベースにおける平均的 IVIgG 投与量は 15g に近いであろう。第 2 に、IVIgG の投与に際し、血中 IgG 値を測定していないため、IVIgG により IgG の血中濃度が上昇しているか不明である。投与量が不明であり、投与前後の血中濃度も不明なため、IVIgG を使用しても血中 IgG が有意に上昇していない患者が含まれている可能性がある。本データベースからそのような患者を推定し、除外することは不可能なため、結果として本データベースの解析において、IVIgG の効果を減弱させている可能性がある。第 3 に、本研究は後ろ向き観察研究であり、傾向スコアマッチングにあたり調整できない背景因子が存在する可能性が否定できない。第 4 に、他の補助療法が死亡率に与え

る影響を十分に調整できていない可能性がある。IVIgG を投与された群では補助療法の実施の割合が高かったが（表 2 参照）、その他の補助療法（DIC 治療薬、抗凝固薬、低用量ステロイド、腎代替療法、サイトカイン除去目的で行う腎代替療法、エンドトキシン吸着療法など）が、IVIgG を投与したタイミングより前か後に実施されたか不明であった。本研究では傾向スコアマッチングによる解析を使用した。IVIgG 使用に係る傾向スコア算出においては、IVIgG 投与前の因子を使用し算出することが原則となる。しかしながら、IVIgG を投与した正確なタイミングが不明であるため、入室後早期に使用したであろうという仮定のもと、ICU 入室時（Day1）の患者情報等の因子を使用し、IVIgG 同様、使用のタイミングが不明である他の補助療法の有無については傾向スコア算出に使用しなかった。その後、他の補助療法の影響を調整するため、傾向スコアマッチングで得られた群間において、病院間の治療成績の差異も加味し、一般化推定方程式による回帰分析を追加で実施した。一方で、IVIgG 同様、他の補助療法も入室後早期に使用していることが多いと予想され、IVIgG と同時期に投与された可能性が高いことを考慮すると、傾向スコア算出に、他の補助療法の有無を投入するといった考え方もある。実際に、JSEPTIC-DIC 研究のデータベースを用いた

他の研究では、同様の傾向スコアマッチングによる解析を実施するにあたり、目的とする治療方法に係る傾向スコアの算出に、他の補助療法の有無を投入しているものもあった¹⁵⁾。傾向スコア算出の方法が、本研究の結果に影響を与えている可能性を考慮し、本研究においても、IVIgG の傾向スコア算出にあたり、他の補助療法の有無（DIC 治療薬、抗凝固薬、低用量ステロイド、腎代替療法、サイトカイン除去目的で行う腎代替療法、PMX、血漿交換、ECMO、IABP、輸血量）を投入して、傾向スコアを算出し、IVIgG の効果を再検証した。マッチングの結果、796 のペアを得ることができ、このモデルにおいて、マッチされた群間を比較すると、ICU 死亡率（IVIgG 群：20.8% vs 非 IVIgG 群：18.9%, P 値=0.38）、院内死亡率（IVIgG 群：32.7% vs 非 IVIgG 群：33.0%, P 値=0.915）であり、統計学的に有意差を認めなかった。また、本解析の手法と同様に、病院間の治療成績の差異を考慮し、一般化推定方程式を用いて、ICU 死亡率及び院内死亡率に関する IVIgG の影響を推定すると、IVIgG は ICU 死亡率の減少（オッズ比 1.135, 95%信頼区間 0.877-1.470, P 値=0.335）、及び院内死亡率の減少（オッズ比 1.045, 95%信頼区間 0.806-1.354, P 値=0.741）に関連しなかった。さらに、入室 1 週間以内の重症度を調整するため、病院内クラスタリングに加え、入室 3

日目及び7日目のSOFAスコアの値を用いて、一般化推定方程式による回帰分析を追加で実施した（入室3日目、7日目のSOFAスコアが欠損している218人は解析から除外した。）ところ、IVIgGはICU死亡率の減少（オッズ比0.892, 95%信頼区間0.642-1.239, P値=0.495）、及び院内死亡率の減少（オッズ比0.911, 95%信頼区間0.693-1.197, P値=0.502）に関連していなかった。解析方法を変更し、傾向スコア算出に投入する因子を変更しても結果は同様であり、本研究で用いた統計方法は妥当であると考えられ、他の補助療法が死亡率に与える影響は、完全には否定できないが、その関与は比較的小さいものと考えられた。

【結語】

本邦における敗血症患者における多施設共同大規模コホート研究において、IVIgG の投与は ICU 死亡率、院内死亡率の低下と関連がなかった。本研究や、他の研究結果を考慮すると、本邦における低用量の IVIgG の投与を推奨するための根拠は得られなかった。

【参考文献】

1. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013; 369: 840-51

2. Masaoka T, Hasegawa H, Takaku F, Mizoguchi H, Asano S, Ikeda Y, Urabe A, Shibata A, Saito H, Okuma M, Horiuchi A, Saito Y, Ozawa K, Usami M, Ohashi Y. The efficacy of intravenous immunoglobulin in combination therapy with antibiotics for severe infections. *Japanese Journal of Chemotherapy.* 2000;48:199-217.

3. The Japanese Society of Intensive Care Medicine, Committee of Sepsis Registry 2007 JSICM Sepsis 1st Registry: Management of severe sepsis and septic shock in Japan. *J Jpn Soc Intensive Care Med.* 2013; 20: 329-34.

4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De

Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE,
Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC,
Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P,
Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA,
Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend
SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP.
Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and
Septic shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017; 45: 486-552

4. 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会 日本版敗血症診療ガイドライン

The Japanese Guidelines for the Management of Sepsis *日集中医誌* 2013; 20: 124-73

5. 西田 修, 小倉裕司, 井上茂亮, 射場敏明, 今泉 均, 江木盛時, 垣花泰之 久
志本成樹, 小谷穰治, 貞広智仁, 志馬伸朗, 中川 聡, 中田孝明, 布宮 伸, 林 淑
朗, 藤島清太郎, 升田好樹, 松嶋麻子, 松田直之, 織田成人, 田中 裕 日本版

敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016(J-SSCG2016) 日集中医誌 *J Jpn Soc Intensive Care Med* Vol. 24 Suppl 2, 2017

6. Hayakawa M, Yamakawa K, Saito S, Uchino S, Kudo D, Iizuka Y, Sanui M, Takimoto K, Mayumi T, Ono K; Japan Septic Disseminated Intravascular Coagulation (JSEPTIC DIC) study group. Recombinant human soluble thrombomodulin and mortality in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. A multicentre retrospective study. *Thromb Haemost.* 2016; 115: 1157-66

7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; **SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS 2001** SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003; 31: 1250-6

8. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H.

Intravenous immunoglobulin and mortality in pneumonia patients with septic shock: an observational nationwide study. *Clin Infect Dis.* 2015; 61: 385-92

9. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Intravenous immunoglobulin use in septic shock patients after emergency laparotomy. *J Infect.* 2015; 71: 158-66.

10. Shankar-Hari M, Spencer J, Sewell WA, Roman KM, Singer M.

Bench-to-bedside review: Immunoglobulin therapy for sepsis - biological plausibility from an acute care perspective. *Crit Care.* 2012;16: 206

11. Di Rosa R, Pietrosanti M, Luzi G, Salemi S, D'Amelio R. Polyclonal

intravenous immunoglobulin: an important additional strategy in sepsis? *Eur J Intern Med.* 2014; 25: 511-6

12. Werdan K, Pilz G, Bujdosó O, Fraunberger P, Neeser G, Schmieder RE, Viell B,

Marget W, Seewald M, Walger P, Stuttmann R, Speichermann N, Peckelsen C, Kurowski V, Osterhues HH, Verner L, Neumann R, Müller-Werdan U; Score-Based Immunoglobulin Therapy of Sepsis (SBITS) Study Group. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med.* 2007; 35: 2693-2701

13. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB 3rd. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 9: CD001090.

14. Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, McIntyre L, Tinmouth AA, Cameron DW, Hébert PC. Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med.* 2007;146:193-203

15. Hayakawa M, Yamakawa K, Saito S, Uchino S, Kudo D, Iizuka Y, Sanui M, Takimoto K, Mayumi T, Ono K; Japan Septic Disseminated Intravascular Coagulation

(JSEPTIC DIC) study group. Recombinant human soluble thrombomodulin and mortality in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. A multicentre retrospective study. *Thromb Haemost.* 2016 Jun 2;115:1157-66.